

RÉPUBLIQUE FRANÇAISE  
INSTITUT NATIONAL  
DE LA PROPRIÉTÉ INDUSTRIELLE  
PARIS

(11) N° de publication :  
(A n'utiliser que pour les  
commandes de reproduction).

2 519 252

A1

**DEMANDE  
DE BREVET D'INVENTION**

(21)

**N° 82 00141**

(54) Médicamente à base de dihydrotestostérone pour le traitement des déficits des sécrétions androgéniques testiculaires.

(51) Classification internationale (Int. Cl. %). A 61 K 31/665 / C 07 J 1/00.

(22) Date de dépôt ..... 7 janvier 1982.

(33) (22) (31) Priorité revendiquée :

(41) Date de la mise à la disposition du public de la demande ..... B.O.P.I. — « Listes » n° 27 du 8-7-1983.

(71) Déposant : BESINS Jean Louis Abel — FR.

(72) Invention de : Jean Louis Abel Besins.

(73) Titulaire : *idem* (71)

(74) Mandataire : Cabinet Michel Bruder,  
10, rue de la Pépinière, 75008 Paris.

La présente invention est relative à un médicament à base de dihydrotestostérone pour le traitement des déficits des sécrétions androgéniques testiculaires.

Ce médicament est caractérisé en ce que la dihydrotestostérone se présente sous la forme d'un gel appliquée par voie percutanée.

Bien que l'usage des androgènes naturels soit le moyen idéal de corriger des déficits permanents ou transitoires des sécrétions androgéniques testiculaires, il est resté limité par les difficultés pratiques d'administration de ces hormones.

Leur rapide et intense dégradation hépato-digestive après administration orale et la recherche, probablement illusoire chez l'homme, d'une dissociation de leur activité virilisante et anabolisante, a favorisé momentanément l'utilisation d'androgènes de synthèse. Mais l'hépato-toxicité de ces molécules et leur incapacité à reproduire harmonieusement la diversité des effets de la testostérone a vite réduit leur intérêt thérapeutique.

Les voies sublinguale, rectale et intra-musculaire permettent l'administration d'androgènes naturels, mais les caractéristiques pharmaco-cinétiques de la diffusion hormonale plasmatique qu'elles réalisent, imposent des prises répétées au cours du nycthemère incompatible avec des traitements prolongés. L'utilisation d'esters de la testostérone augmente la durée de la diffusion plasmatique. Mais elle n'évite pas, dans l'intervalle des prises ou des injections, la succession de phases d'hyper ou d'hypoandrogénie, ressentie préférentiellement par les patients et indésirable biologiquement.

A la différence des autres modes d'administration, la voie percutanée évite le double écueil d'une hépato-toxicité (pas de variations des taux sanguins de la bilirubine, des phosphatases alcalines, des transaminases hépatiques, des triglycérides, et du cholestérol) et de fluctuations supra-physiologiques des taux plasmatiques de l'androgène administré.

Suivant l'invention, la dihydrotestostérone (DHT) est appliquée par voie percutanée sous la forme d'un gel contenant de la dihydrotestostérone concentrée à 2,5 % et dissoute dans un solvant hydroalcoolique.

Plusieurs arguments militent en faveur du choix de la dihydrotestostérone (DHT) comme principe actif d'une androgénothérapie percutanée :

- Sur l'ensemble des tissus androgénodépendants, où des récepteurs androgéniques spécifiques ont été mis en évidence, la DHT s'est révélée aussi active que la testostérone, voir plus, qu'elle représente la forme active de la testostérone à leur niveau (prostate, vésicules séminales, peau) ou non. C'est le cas du muscle squeletique et du myocarde, qui sont directement et principalement influencés par la testostérone en situation physiologique, mais au niveau desquels, à concentration égale, la DHT est l'androgène naturel le plus puissant.
- 5 - La DHT n'est pas convertible *in vivo* en testostérone. La détermination de sa concentration plasmatique après administration percutanée mesure donc directement la part de l'apport hormonal exogène dans la composition du pool androgénique plasmatique obtenu sous traitement.
- 10 - La DHT n'est pas aromatisable en estradiol et son administration n'entraîne donc pas d'élévation indésirable de l'estradiolémie.
- 15 - La DHT inhibe les sécrétions des gonadotrophines hypophysaires, mais de façon différenciée. Dans les limites des taux physiologiques de l'androgénicité plasmatique, elle ne modifie pas les sécrétions de FSH et n'exerce, par conséquent, aucune action inhibitrice sur la spermatogénèse et la trophicité testiculaire.
- 20 - Enfin certaines formes d'hypogonadisme masculin sont secondaires à un déficit électif en dihydrotestostérone : c'est une des premières caractéristiques hormonales du vieillissement masculin.
- 25 - Ainsi, l'administration à des taux efficaces de la dihydrotestostérone par voie percutanée permet de supprimer les principaux obstacles qui ont limité jusqu'à présent l'utilisation des androgènes naturels.
- Le médicament suivant l'invention est indiqué comme
- 30 - hormonothérapie substitutive des déficits androgéniques généraux et locaux, permanents et transitoires. Les effets cliniques et métaboliques d'une inhibition permanente des sécrétions androgéniques testiculaires, primaire ou secondaire, sont parfaitement corrigés par l'administration de ce médicament.
- 35 - En plus des effets cliniques sur les tissus où l'activité de la dihydrotestostérone est déjà connue (appareil génital, peau, muscles), ces études démontrent une action directe de la DHT au niveau du système nerveux central : comme la testostérone, elle exerce une

action anti-dépressive et stimule l'activité psycho-sexuelle.

- Elle entraîne une augmentation isolée des taux plasmatiques de la DHT. Des concentrations sanguines androgéniques relativement constantes au cours du nyctémère sont obtenues avant la fin de la première semaine du traitement et la diffusion du stéroïde persiste 2 à 3 jours après la dernière administration. Le traitement normalise le taux d'élimination urinaire de l'androstanediol, métabolite très spécifique de l'utilisation périphérique des androgènes.
- 10 Le gel de DHT par sa facilité d'administration, son excellente tolérance hépatique et la composition du pool androgénique plasmatique qu'il induit, représente un mode d'androgénothérapie parfaitement adapté au traitement des hypogonadismes fonctionnels.
- 15 De loin la forme la plus fréquente de l'hypogonadisme, cette inhibition transitoires des sécrétions hormonales testiculaires est observée chez l'homme adulte normal en réaction à des stress intenses et/ou prolongés (agression chirurgicale, polytraumatisme, brûlure, infarctus du myocarde, tension psychologique...).
- 20 L'hypogonadisme fonctionnel représente indiscutablement un état de moindre résistance psychique et organique qui agrave les effets nocifs du stress et augmente les risques pathologiques. Il doit sûrement être corrigé par une androgénothérapie substitutive. Un traitement préventif est justifié quand l'agression est prévisible
- 25 (chirurgie) et peut être envisagé chez des sujets dont l'activité testiculaire basale est durablement diminuée (affection chronique grave, vieillissement masculin).
- 30 L'intérêt d'une androgénothérapie par le gel de DHT chez l'opéré, a été vérifié par une exploration hormonale et une étude clinique en double aveugle. Ce traitement prévient efficacement l'installation d'un déficit androgénique post-opératoire intense et durable. Il modifie la composition du pool androgénique circulant, au profit de la DHT, dont les concentrations plasmatiques échappent aux effets inhibiteurs du stress. Au cours de la récupération, l'élévation des taux plasmatiques de la DHT diminue la sécrétion hypophysaire de LH et évite ainsi l'installation d'une hyperandrogénie, malgré la poursuite du traitement.

Sur le plan clinique, une nette amélioration et accélération de la réparation tissulaire, de la récupération psychique et fonctionnelle a été observée. La durée d'hospitalisation des patients traités par le gel de DHT a été réduite d'un cinquième, comparativement au groupe traité par un gel placebo.

5 De même chez des patients âgés et chez des éthyliques, hospitalisés pour une nette détérioration physiologique, l'administration du gel de DHT s'est accompagnée d'une amélioration de l'état général et du poids, des performances physiques et intellectuelles. Cette amélioration s'est révélée d'autant plus nette que l'androgénicité plasmatique initiale était altérée. Le pool androgénique modifié dans sa composition, est resté quantitativement stable tout au long du traitement, et aucune hyperandrogénie n'a été mesurée sur un quelconque prélèvement sanguin.

10 15 Par ailleurs, la voie percutanée permet de réaliser des apports androgéniques à prédominance loco-régionale. Cette particularité autorise l'utilisation du gel de DHT dans le traitement des déficits tissulaires localisés de la réceptivité à la testostérone.

Ainsi les signes fonctionnels et lésionnels du lichen 20 scléro-atrophique balano-préputial sont franchement améliorés par l'administration loco-régionale du gel de DHT. Chez l'homme, les risques d'une diffusion générale de la DHT sont, en pratique, annulés puisque la sensibilité hypophysaire à l'élévation de la DHT dans le sang, inhibe la sécrétion testiculaire de testostérone et empêche ainsi l'installation d'une hyperandrogénie.

25 Chez la femme, l'activité de la DHT, sur les signes fonctionnels et lésionnels du lichen scléro-atrophique vulvaire, est manifeste. Mais dans ce cas, la puissante activité androgénique de la DHT, notamment au niveau de la peau, implique de réduire au maximum les 30 risques d'une diffusion générale de l'hormone. Cet équilibre posologique est réalisé par l'application loco-régionale quotidienne d'un gramme de gel de DHT.

Enfin, les propriétés anti-estrogènes de la DHT, de plus non convertible au niveau tissulaire en estradiol, a suggéré 35 l'utilisation du gel de DHT dans le traitement des gynécomasties idiopathiques et de type estrogénique. Des applications du gel de DHT quotidiennes et directement sur les seins, ont permis d'obtenir une disparition complète ou une franche amélioration de la gynécomastie

dans un grand nombre de cas.

Pour l'ensemble des patients traités au cours de ces diverses études, la tolérance à l'administration percutanée de dihydrotestostérone a été excellente :

- 5 - le mode d'application est apparu simple, permettant le plus souvent l'administration du gel par les patients eux-mêmes.  
- La tolérance cutanée a été excellente : une seule réaction cutanée bénigne a été observée et a disparu après interruption du traitement.  
Lors de traitements locaux (lichen scéro-atrophique), l'application  
10 du gel de DHT sur les muqueuses a pu être responsable d'une irritation due à la composante alcoolique du gel. Cet inconvénient a été facilement évité par une application sur les territoires cutanés avoisinants, sans perte d'efficacité.  
- Sur le plan général :  
15 . aucun signe de toxicité hépatique n'a été signalé, même chez des patients éthyliques,  
. aucune anomalie urinaire ou prostatique n'a été observée chez des sujets âgés, même en période post-opératoire où ces complications sont fréquentes.  
20 La bonne tolérance prostatique observée correspond bien à l'absence d'hyperandrogénie générale induite par l'administration du gel de DHT aux posologies utilisables.

On a procédé à une étude des effets de l'application du gel de dihydrotestostérone concentrée à 2,5 % et dissoute dans un solvant hydroalcoolique sur des sujets volontaires choisis parmi des hommes adultes normaux et des patients hypogonadiques ne recevant par ailleurs aucune autre thérapeutique hormonale ou non susceptible de modifier leurs sécrétions androgéniques.

L'application du gel suivant l'invention a été faite sur  
30 de larges territoires cutanés, indifféremment le thorax ou l'abdomen, en évitant tout lavage de ces zones pendant les six heures suivant l'administration.L'application du gel de DHT a été faite, en raison d'une dose quotidienne de 120 ml de DHT, sur des hommes normaux et sur des hommes hypogonadiques. On a constaté une diffusion continue 35 et régulière de la dihydrotestostérone dans le compartiment vasculaire pendant les dix heures qui suivent chaque administration, la persistance d'une élévation significative des taux de cette hormone avant l'application suivante, 24 heures plus tard.

- En regroupant les résultats des différentes études partielles, il est possible d'analyser l'évolution respective des taux plasmatiques de la DHT et de la testostérone (T) au cours de traitements prolongés, jusqu'à trente jours par 125 mg de DHT appliqués quotidiennement sur la peau. L'augmentation franche des taux plasmatiques de la DHT obtenue dès la huitième jour du traitement, plus constante jusqu'au trentième jour, s'accompagne d'une diminution progressive de la testostéronémie, très significative après trente jours de traitement. L'amplitude des variations en sens opposés des concentrations sanguines de ces deux androgènes est telle que le pool androgénique ( $T + DHT$  en ng/ml) reste quantitativement constant tout au long du traitement (de  $6,10 \pm 2,32$  ng/ml à  $5,95 \pm 2,48$  ng/ml). Seule change la qualité du pool androgénique : les proportions respectives de T et DHT passent de (T : 90 % - DHT:10 %) à (T : 55 % - DHT: 45 %). Par ailleurs, on a mesuré, chez sept hommes adultes, le taux de production de la testostérone avant et après quinze jours d'une administration percutanée quotidienne de 250 mg de DHT.
- On a observé des variations significatives ( $p \leq 0,01$ ) et de sens opposés des taux plasmatiques de la dihydrotestostérone (de  $0,89 \pm 0,22$  ng/ml à  $4,32 \pm 2,12$  ng/ml) et de la testostérone (de  $6,2 \pm 2,4$  ng/ml à  $3,9 \pm 2,32$  ng/ml), le pool androgénique restant quantitativement constant (de  $7,95 \pm 1,28$  ng/ml à  $9,02 \pm 1,98$  ng/ml).
- Le taux de production de la testostérone diminue significativement (de  $4,5 \pm 1,89$  mg/24 h à  $3,0 \pm 1,89$  mg/24 h  $p \leq 0,001$ ) dans la même proportion que le taux plasmatique de la testostérone (respectivement : - 33 % et - 37 %).

REVENDICATIONS

1. Médicament à base de dihydrotestostérone pour le traitement des déficits des sécrétions androgéniques testiculaires, caractérisé en ce qu'il se présente sous la forme de gel appliquée par voie percutanée.
2. Médicament suivant la revendication 1, caractérisé en ce qu'il est constitué par un solvant hydroalcoolique.
3. Médicament suivant la revendication 2, caractérisé en ce qu'il comprend 2,5 % de dihydrotestostérone.